

閉塞型睡眠時無呼吸症候群に関する神経精神医学的検討

—歯科装具による下顎前方移動治療の効果について—

金沢大学医学部医学科神経精神医学講座 (主任: 越野好文教授)

荒 井 秀 樹

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 患者17例 (35~62歳, 平均52.5歳) に対して, 歯科装具 (dental appliance, DA) による下顎前方移動治療を施行し, 治療前, 短期治療後 (治療開始後平均3か月; 短期治療効果) および長期治療後 (治療開始後平均13か月; 長期治療効果) での精神生理学および心理学的検討を行った. 17例全例に対して短期治療後に終夜睡眠ポリグラフィ検査 (polysomnography, PSG) を実施し精神生理学的指標の検討を行い, 短期治療効果を検討した. 短期治療有効例に対して心理検査およびセファロメトリーを施行し, 短期治療前後の臨床心理学的検討, 顎態の形態学的評価を行った. また, 短期治療後および長期治療後にPSG検査を実施することのできた10例を対象に, 長期治療効果を検討した. さらに, 長期治療後に質問紙により17名のDA治療のコンプライアンスを評価した. 短期治療後, 長期治療後とも治療前に比較して, 睡眠段階変化数, 睡眠段階1の有意な減少および睡眠段階2の有意な増加を認めた. 睡眠1時間あたりの無呼吸および低呼吸数 (apnea-hypopnea index, AHI) および動脈血酸素飽和度の有意な改善が認められた. 精神作業能力については, Uchida-Kraepelin精神作業検査では平均作業量の有意な増加が認められ, Bourdon抹消検査では1往復平均所要時間, 趨位平均および平均脱漏数の減少傾向がみられ, 短期治療の精神心理学的有効性が示された. 睡眠中の酸素飽和度では, 無呼吸による酸素飽和度の低下が4%以上の低下を示すものの単位睡眠時間あたりの回数 (4% desaturation index, 4% DI) の治療後の減少率は, Bourdon抹消検査における脱漏数の治療後の減少率と有意な相関関係を示し, 低酸素血症の注意力に対する影響が示唆された. 顎態に関しては, 下顎底 (mandibular plane, MP) と舌骨 (hyoid, H) との間の距離MP-H, Hと下顎骨最後方点 (gnation, RGn) との間の距離H-RGnは, いずれも治療後に有意に減少した. さらに, トルコ鞍中央 (sella, S), 前鼻突起 (nasion, N), 下顎骨前方外縁 (supramentale, B) で示されるSNB角は, 治療後に有意に増加した. また, SNB角の増加率およびH-RGNの減少率とAHIの改善率の間に有意な相関 ($p < 0.05$) が認められた. DAのコンプライアンスについては, 3日/週以上継続使用していた者は82%であった. 18%で自覚的副作用が訴えられた. 88%がDA治療の継続を希望した. 以上より, OSASに対するDAによる下顎前方移動治療は, 短期間で精神生理学および精神心理学的に有効であり, その有効性は, OSAS患者の顎態の骨格異常を矯正することにより得られると考えられた. さらに, DA治療の長期治療コンプライアンスは良好で, 治療効果の持続性も期待できると考えられた.

Key words obstructive sleep apnea syndrome, dental appliance therapy, neuropsychological testing, cephalometry, compliance

睡眠中には, 覚醒時には明らかでなかった呼吸異常がしばしば顕在化し, 睡眠中の頻回な呼吸停止により著明な低酸素血症および睡眠分断が引き起こされる. Guilleminaultら¹⁾により, このような睡眠呼吸障害が睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS) として提唱され, 現在に至るまで研究が進められている. SASは人口の1~3%に存在し, 呼吸循環障害のみならず中枢神経機能に対しても影響を及ぼし, 突然死の原因にもなるため, 各分野で臨床的に極めて重要な疾患である. 神経精神科領域では, SASのもたらす睡眠障害だけでなく, 日中の過度の眠気や精神活動の機能低下などについて論じられてい

る²⁾³⁾. その一方で, SAS患者本人の自覚症状は比較的乏しく, 自覚症状により診断可能であるのは50%にすぎないとの報告がある⁴⁾. 特に, 日中の精神活動の低下を自覚的に訴えることは極めて少ない. こうしたことから, SASに対しては睡眠中の生理学的指標の客観的測定による診断および重症度の把握と, 覚醒時の心理学的指標による精神機能の評価が不可欠である.

SASは閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) と中枢型無呼吸症候群 (central sleep apnea syndrome, CSAS) に分類されるが, 多くはOSASであるため, OSASに対する治療が中心となる. OSASの治療は内科的治療

平成10年10月1日受付, 平成10年11月18日受理

Abbreviations: AHI, apnea-hypopnea index; AI, apnea index; BMI, body mass index; CSAS, central sleep apnea; DA, dental appliance; 4% DI, 4% desaturation index; MRA, mandibular repositioning appliance; NCPAP, nasal continuous positive airway pressure; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; PSG, polysomnography; REM, rapid

と物理的・外科的治療に大別される。OSASに対する物理的治療はいくつかあるが、長期にわたる有効性が確認されているのは経鼻的持続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP) 療法のみである⁵⁾。しかし、装着の煩わしさや不快感のために長期のコンプライアンスは良好でない⁶⁾⁷⁾。より簡便な物理的治療法として、歯科装具 (dental appliance, DA) による治療例が報告されている^{8)~10)}。DAには様々なものが考案されているが、下顎を前方に移動させることを目的とした装具であるマディブラリポジショニング装置 (mandibular repositioning appliance, MRA) が最も広く用いられている。DAを用いた治療後の無呼吸数減少や夜間低酸素血症の改善についての報告はいくつかあるが、DAによる治療に関しての神経精神医学的評価、長期にわたる有効性、コンプライアンス等の評価は不十分である。

本研究では、DAによる下顎前方移動治療 (DA治療) を行ったOSAS症例を対象に、短期治療前後の臨床精神生理学および精神心理学的所見を比較することにより、短期DA治療による精神身体機能の回復と治療機序について検討した。加えて、長期DA治療後の治療効果および治療コンプライアンスについて検討した。

対象および方法

I. 対 象 (表1)

対象は、金沢大学医学部附属病院神経科精神科を受診し、終夜睡眠ポリグラフィ検査 (polysomnography, PSG) を行い、OSASの診断基準を満たした患者17例 (成人男子14例、女子3

例) である。DA治療前の平均年齢は52.5±10.2歳、年齢範囲は35～74歳であった。診断は、睡眠障害国際分類・診断とコードの手引 (International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, ICSD)¹¹⁾の780.53-0 OSASの診断基準を満たし、全無呼吸低呼吸数のうち、中枢型無呼吸数が単独で50%を越えるものは除外した。また、OSASの原因疾患と考えられる基礎疾患 (例えば、末端肥大症や甲状腺機能低下症などの内分泌疾患および、Shy-Drager症候群や脳幹部血管障害などの神経障害) を有するものも除外した。睡眠覚醒愁訴では7例 (症例1～7) が日中の過度の眠気 (excessive daytime sleepiness) を、1例 (症例17) が不眠を主訴とし、9例 (症例8～16) は自覚的睡眠覚醒愁訴を訴えなかった (表1)。また、患者の身長および体重を測定し、肥満度の指標となる体重/身長² (body mass index, BMI) を算出した。OSASの診断確定後、金沢大学医学部附属病院歯科口腔外科において検査を行い、DAを作製した。DAの作製に際して患者の咬合の採取は、顎関節や咬筋などに痛みや不快感が生じないことを確認した上で行った。DAとしては、全例で下顎を数mm前方に移動させるMRAを用いた。

治療期間6か月未満の短期治療後の検査を装着開始より平均100.2日に行い (短期治療効果)、治療期間6か月以上の長期治療後の検査を装着開始より平均415.1日に行った (長期治療効果)。PSG検査により、短期治療の精神生理学的評価 (17例) および長期治療の精神生理学的評価 (10例) を行った。また、短期治療での有効例を対象に、短期治療前後の臨床心理学的評価 (7例) および顎態の形態学的評価 (7例) を行った。さらに、長期

Table 1. Patient characteristics of DA therapy

Patient	Age (years)	Sex	Chief complaint	BMI (kg/m ²)	AHI (/hr)	Index of			
						O	C	M	H (/hr)
1 a)b)c)	62	F	EDS	28.6	70.6	55.8	0.0	0.0	14.8
2 a)b)c)	42	M	EDS	24.7	45.8	19.9	9.7	7.6	8.6
3 a)b)c)	56	M	EDS	26.9	44.2	34.2	0.7	1.5	7.7
4 a)b)	61	M	EDS	29.1	63.4	42.1	0.5	20.8	0.0
5 a)	54	M	EDS	26.6	12.8	5.7	0.4	0.3	6.3
6 c)	56	M	EDS	26.6	24.7	6.3	5.7	8.1	4.6
7	36	M	EDS	30.9	70.5	18.1	14.0	56.4	5.0
8 a)b)	49	M	Snoring	33.6	70.5	10.8	23.6	26.3	9.8
9 a)b)	54	F	Snoring	34.2	52.6	16.3	0.0	0.0	36.3
10 a)c)	50	M	Snoring	28.2	48.4	10.7	14.3	1.3	7.7
11 b)c)	62	M	Snoring	26.0	61.2	30.9	11.8	16.3	2.2
12 a)	58	M	Snoring	31.9	17.1	14.6	0.1	0.0	2.4
13 a)	47	M	Snoring	24.7	19.4	17.0	0.6	0.1	1.7
14 c)	74	F	Snoring	37.5	19.3	5.3	3.1	0.5	10.4
15	41	M	Snoring	29.0	56.1	0.3	24.9	13.5	17.4
16	55	M	Snoring	26.3	12.7	1.1	0.2	0.2	10.3
17	35	M	Insomnia	22.7	24.9	6.0	0.6	0.0	18.3

DA, dental appliance; BMI, body mass index; AHI, apnea-hypopnea index; O, obstructive apnea; C, central apnea; M, mixed apnea; H, hypopnea; F, female; M, male; EDS, excessive daytime sleepiness.

a) Case evaluated in both short-term and long-term polysomnography (n=10).

b) Case evaluated in cephalometry (n=7).

c) Case examined in psychometry (n=7).

eye movement; SaO₂, arterial oxygen saturation; SaO₂ < 90 % I, index for SaO₂ less than 90 %; SAS, sleep apnea syndrome; UPPP, uvulopalatopharyngoplasty

治療後に長期治療コンプライアンスを質問紙により評価した(17例)。全例とも治療および検査にあたり、事前にその主旨や内容については十分に説明を行い同意を得た。

II. 方 法

1. PSG

治療前、短期治療後および長期治療後の計3回PSG検査を施行した。PSG検査として、前頭部・中心部・後頭部の脳波、眼球運動、頤筋筋電図、肋間筋筋電図、心電図、サーミスターによる鼻口の換気曲線、ストレーンゲージによる胸腹部の呼吸運動およびいびきを記録した。睡眠段階は、RechtschaffenとKales¹²⁾による国際睡眠段階判定基準に従い、20秒ごとに判定した。

換気が10秒以上停止したものを無呼吸(apnea)と判定し、閉塞型(胸腹部の呼吸運動が継続しているにもかかわらず、上気道の閉塞により換気が停止するもの)、中枢型(胸腹部の呼吸運動とともに換気も同時に停止するもの)および混合型(はじめは中枢型で始まり、閉塞型へ移行するもの)の3型に分類した。また、鼻腔および口腔の換気曲線の振幅が10秒以上にわたって安静覚醒時呼吸の2分の1以下に減少し、かつ、脳波上覚醒反応を伴う場合を低呼吸(hypopnea)として定義し、睡眠1時間あたりの無呼吸数(apnea index, AI)、および睡眠1時間あたりの無呼吸および低呼吸数(apnea-hypopnea index, AHI)を算出した。

2. 経皮的動脈血酸素飽和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)

PSG検査と同時に、パルスオキシメーターBiox3700(Ohmeda社、ロンドン、英国)を用いてSaO₂測定を行った。夜間低酸素血症を定量的に評価するために、従来の報告¹³⁾および測定装置の信頼性により、SaO₂低下が始まる直前値に比べて、4%以上のSaO₂の低下を有意なものとして単位睡眠時間あたりの回数(4% desaturation index, 4% DI)を算出し、さらには一晩の記録中にSaO₂が90%未満に低下した回数(index for SaO₂ less than 90%, SaO₂ < 90% I)および最低SaO₂値(lowest SaO₂)を求めた。

3. 治療効果判定

治療効果については、AI減少率すなわち(治療前AI-治療後AI)/治療前AI×100(%)を算出し、AI減少率が50%以上の場合を有効と判定した。また、4% DI減少率すなわち(治療前4% DI-治療後4% DI)/治療前4% DI×100(%)を算出し、AI減少率と比較することにより、無呼吸数および夜間低酸素血症の各視点からの治療効果の差異を検討した。

4. 心理検査

精神機能の変化を評価するために、以下の心理検査を実施した。

(1) Uchida-Kraepelin 精神作業検査 (Uchida-Kraepelin psychodiagnostic test)

本テストは1桁の数の連続加算作業を、1分間ごとに行うかえ15分間行い、5分間の休憩後、さらに10分間同作業を行うものである¹⁴⁾。Uchida-Kraepelin精神作業検査は、1桁の加算という単純な内容であり施行が容易である上に、作業量の高低により仕事の処理能力、知能、意欲、積極性、活動性などがわかり、曲線の型により心的活動の調和、性格傾向、仕事に対する姿勢などの内容や程度がある程度判断できると言われている¹⁵⁾。各行における加算作業の最終到達点を結んで得られた曲線(作業曲線)について、量的および質的に評価した¹⁴⁾¹⁵⁾。すなわち、作業量については、休憩前と休憩後とに分けて、各々の

1分間の平均作業量(mean work amounts)を算出した。作業曲線の質的内容については、i. 初頭努力(initial effect)、ii. 動揺率(deviation ratio)、iii. 平均誤謬量(mean error numbers)、iv. 休憩効果率(rest effect ratio)の4項目について評価した。これを簡単に説明すると、初頭努力は(第1分目作業量)-(平均作業量)であり、健常者の平均曲線では第1分目の作業量が著しく突出している。動揺率は、(最大作業量-最小作業量)/(平均作業量)である。平均誤謬量は、1分間の平均の誤謬量である。休憩効果率は、(休憩後作業量)/(休憩前作業量)で示される。以上の質的内容の評価には、横田の判定基準¹⁴⁾を用いた。

(2) Bourdon 抹消検査 (Bourdon cancellation test)

1行に5個挿入された指定図形を順次抹消する作業を、25往復施行するものである。評価項目として以下の3項目(i~iii.)を用いた。すなわち、i. 平均所要時間(mean performance time)は1往復の作業に要した所要時間の平均である。ii. 越位平均(mean deviation)は、上方越位(最長所要時間と平均所要時間の差)と下方越位(最短所要時間と平均所要時間の差)の平均を表す。iii. 平均脱漏数(mean missing numbers)は、1往復の作業中に生じた脱漏数の平均である。

これら2種類の心理検査を、比較的眠気の強いと考えられる13時から14時の間に行い、検査結果について短期治療前後で比較した。

5. 頭部X線規格撮影(セファロメトリー)

セファロメトリーにより、上気道の形態学的評価を行った。頭部X線規格撮影装置を使用し、座位にて自然に口を閉じた状態で床に平行に前方を凝視させ撮影した。撮影フィルムをスキャナーでパーソナルコンピューター上に読み込み、計測および評価を行った。解析には以下に示す測定基準点を使用した(図1)。すなわち、S(sella)、トルコ鞍中央；N(nasion)、鼻根点、鼻前縫合の最前点；ANS(anterior nasal spine)、前鼻突起、鼻床の最先点；A(subspinale)、門歯と前鼻突起間の上顎骨の外縁の最も凹んだ点；B(supramentale)、下顎骨の前方外縁の最も凹んだ点；RGn(gnation)、下顎骨の後方外縁の最後点；Go(gonion)、下顎骨の後部の角で最後点；MP(mandibular plane)、GoとGnを結ぶ線、すなわち下顎底；H(hyoid)、舌骨の体部の最前点；Eb(epiglottic fold)、喉頭蓋の最前点；C3(3rd cervical vertebral body)、第三頸椎の前下縁点である。さらに、以下の項目(i~vii.)すなわち、i. SNA、S-NとN-A間の角度(度)、ii. SNB、S-NとN-B間の角度(度)、iii. ANB、SNAとSNBの差(度)、iv. MP-H、MPとH間の距離(mm)、v. H-RGn、HとRGn間の距離(mm)、vi. C3-H、C3とH間の距離(mm)、vii. ANS-Eb、ANSとEb間の距離(mm)を測定した。これらの測定値を、短期治療前後で比較した。

6. DA治療のコンプライアンスに関する質問紙

DA治療の長期コンプライアンスを検討するために、治療開始から約1年後に質問紙を郵送し、回答を得た。長期治療後にPSG検査を施行された例では、検査施行時に実施した。質問項目には以下に示す5項目を用いて調査した。1) DAの使用頻度は、i. 5日/週以上、ii. 3-4日/週、iii. 1-2日/週、iv. 1日/週未満の4段階で評価した。2) 自覚的夜間睡眠感の変化は、i. 改善、ii. 不変、iii. 悪化の3段階で評価した。3) 自覚的日中の精神機能の変化は、i. 集中力や気分の改善、ii. 眠気の改善、iii. 不変、iv. 悪化の4段階で評価した。4) 自覚的副作用は、存在する場合には内容を記載してもらった。5) DAの満足度は、

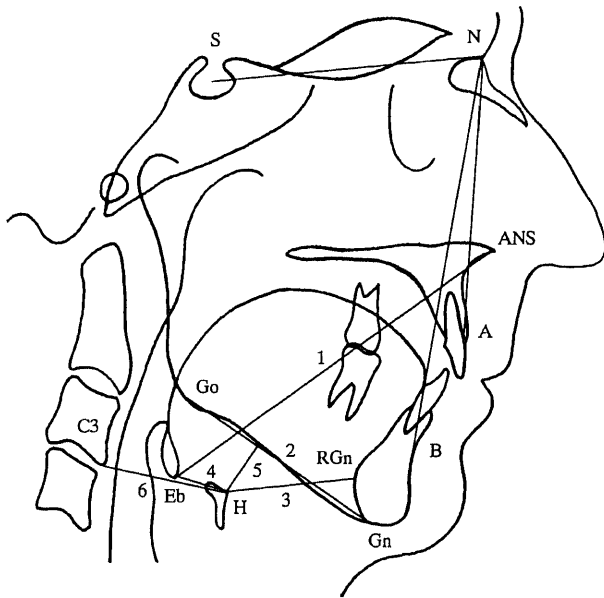


Fig. 1. Cephalometric landmarks, angles and reference lines. S, sella; N, nasion; A, subspinale; B, supramentale; ANS, anterior nasal spine; Gn, gnathion; RGn, retrognathion; Go, gonion; H, hyoid; Eb, epiglottic fold; C3, third cervical vertebra; SNA, angle measurement from sella to nasium to point A; SNB, angle measurement from sella to nasium to point B; ANB, difference between SNA and SNB. 1: ANS-Eb, distance from point ANS to Eb; 2: MP, distance between Go and Gn; 3: H-RGn; distance from point H to RGn; 4: Eb-H; distance from Eb to point H; 5: MP-H, distance from point H to mandibular plane; 6: C3H, distance from C3 to H.

i. 満足 (治療継続を希望する), ii. 不満足 (治療継続を希望しない) の2段階で評価した。

7. 統計学的処理

PSG および SaO_2 の結果については、治療前と短期治療後 (17例)、治療前と長期治療後 (10例) の2群間の比較には、それぞれ対応のある t 検定 (paired t-test) を用い、危険率 5% 以下を統計学的に有意と判定した。

心理検査およびセファロメトリーでの短期治療前後 (各7例) の2群間の比較は、少数例であることもあり Wilcoxon の符号付順位検定 (Wilcoxon signed-ranks test) を用いて行った。危険率 5% 以下を統計学的に有意と判定した。

さらに、2変数間の相関関係について Spearman の順位相関係数 (Spearman rank correlation coefficient) を求めて検討した。

成 績

I. 身体的特徴

短期治療効果を判定した17例の平均 BMI は、治療前 ($28.7 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$) と短期治療後 ($27.8 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$) で有意な変化は認めなかった (表2)。10例において長期治療効果が判定できたが、平均 BMI は治療前 ($28.9 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$) と長期治療後 ($29.3 \pm 2.2 \text{ kg/m}^2$) で有意な変化は認めなかった (表3)。

II. 無呼吸および夜間動脈血酸素飽和度の治療による変化

1. 短期治療効果 (表2, 表4)

AHI は治療後全例において減少し、平均値では治療前 43.0 ± 23.5 から治療後 16.1 ± 21.0 に有意に改善した。無呼吸型別にみると、閉塞型、混合型無呼吸指数は治療前各々 17.1 ± 14.5 , 9.0 ± 14.8 であり、治療後は各々 4.5 ± 7.0 , 2.4 ± 7.6 に有意に減

Table 2. Changes in BMI, sleep apnea and sleep variables before and after short-term dental appliance therapy*

Variable	without DA therapy (n=17)	3 months (short-term) with DA therapy (n=17)
BMI (kg/m^2)	28.7 ± 3.9	27.8 ± 3.7
Sleep apnea		
AHI (/hr)	43.0 ± 23.5	$16.1 \pm 21.0^{+++}$
OAI	17.1 ± 14.5	$4.5 \pm 7.0^{++}$
CAI	6.5 ± 8.4	3.6 ± 6.8
MAI	9.0 ± 14.8	$2.4 \pm 7.6^+$
HI	9.9 ± 8.9	$5.0 \pm 5.1^+$
4% DI (/hr)	45.3 ± 23.8	$19.8 \pm 19.5^{+++}$
$\text{SaO}_2 < 90\%$ I (/hr)	39.7 ± 26.7	$16.2 \pm 19.5^{++}$
Lowest SaO_2 (%)	58.9 ± 21.2	$74.8 \pm 12.9^{++}$
Sleep variables		
Total sleep time (min)	472.7 ± 74.2	446.8 ± 99.1
Sleep latency (min)	7.9 ± 7.2	4.4 ± 4.0
REM latency (min)	130.1 ± 54.1	124.6 ± 79.7
Sleep efficiency (%)	83.4 ± 8.9	82.7 ± 15.4
Number of stage change	544.9 ± 221.1	$276.6 \pm 133.3^{+++}$
Stage 1 (%)	40.9 ± 13.8	$24.2 \pm 10.0^{+++}$
Stage 2 (%)	41.3 ± 9.8	$54.8 \pm 9.7^{+++}$
Stage 3/4 (%)	3.7 ± 5.0	3.9 ± 5.6
Stage REM (%)	14.1 ± 4.7	17.0 ± 6.5

* Each value represents $\bar{x} \pm \text{SD}$. BMI, body mass index; DA, dental appliance; REM, rapid eye movement; AHI, apnea-hypopnea index; OAI, obstructive apnea index; CAI, central apnea index; MAI, mixed apnea index; HI, hypopnea index; SaO_2 , oxygen saturation. A 4% DI=events per hour of oxygen saturation showing more than 4% fall in preceding arterial oxygen saturation. A $\text{SaO}_2 < 90\%$ I=events per hour of more than a 90% fall in arterial oxygen saturation.

$^+p < 0.05$, $^{++}p < 0.005$, $^{+++}p < 0.0001$.

Table 3. Changes in BMI, sleep apnea and sleep variables before and after long-term dental appliance therapy*

Variable	without DA therapy (n=10)	13 months (long-term) with DA therapy (n=10)
BMI (kg/m ²)	28.9± 3.4	29.3± 2.2
Sleep apnea		
AHI (/hr)	44.5± 21.6	15.4± 16.4 ^{†††}
OAI	22.2± 15.0	6.7± 10.6 ^{†††}
CAI	5.0± 8.0	1.4± 1.3
MAI	5.8± 9.7	0.4± 0.8
HI	10.0± 10.8	6.8± 7.8
4% DI (/hr)	47.5± 23.0	20.5± 14.4 ^{††}
SaO ₂ <90% I (/hr)	41.0± 25.0	16.8± 13.6 [†]
Lowest SaO ₂ (%)	53.7± 23.9	75.2± 10.1 ^{††}
Sleep variables		
Total sleep time (min)	494.9± 51.7	489.0± 53.7
Sleep latency (min)	7.6± 8.0	4.4± 2.6
REM latency (min)	124.1± 54.5	98.1± 23.5
Sleep efficiency (%)	85.7± 6.6	90.5± 4.0
Number of stage change	568.0± 232.0	303.6± 105.7 ^{†††}
Stage 1 (%)	42.1± 13.0	24.0± 6.7 ^{††}
Stage 2 (%)	40.9± 8.3	55.0± 5.8 ^{†††}
Stage 3/4 (%)	1.9± 2.0	2.8± 2.9
Stage REM (%)	15.1± 5.5	18.1± 3.8

* Each value represents $\bar{x} \pm \text{SD}$. BMI, body mass index; DA, dental appliance; REM, rapid eye movement; AHI, apnea-hypopnea index; OAI, obstructive apnea index; CAI, central apnea index; MAI, mixed apnea index; HI, hypopnea index; SaO₂, oxygen saturation. A 4% DI=events per hour of oxygen saturation showing more than 4% fall in preceding arterial oxygen saturation. A SaO₂<90% I=events per hour of more than a 90% fall in arterial oxygen saturation.

[†]p<0.05, ^{††}p<0.01, ^{†††}p<0.005, ^{††††}p<0.001.

Table 4. Changes in AI and 4%DI decrement between short-term and long-term dental appliance therapy

Number of patient	3 months (short-term) with DA therapy (n=17)		13 months (long-term) with DA therapy (n=10)	
	AI decrement (%)	4%DI decrement (%)	AI decrement (%)	4%DI decrement (%)
1	50.4	57.6	37.8	39.1
2	83.1	75.1	60.2	46.8
3	68.8	24.8	70.7	25.4
4	98.1	97.2	95.9	98.9
5	80.0	72.0	89.2	79.7
6	37.8	21.3
7	17.3	8.1
8	74.3	49.4	92.8	55.7
9	98.2	84.1	94.5	77.2
10	99.5	90.3	98.0	71.8
11	71.4	42.8
12	40.1	14.6	90.5	35.2
13	7.9	31.8	-58.4	-13.6
14	100.0	79.5
15	99.0	32.3
16	100.0	41.3
17	90.9	91.4
Mean	69.7	53.7	67.1	51.6
SD	31.3	29.3	48.2	32.5

DA, dental appliance; AI, apnea index; ..., not examined. A 4% DI=events per hour of oxygen saturation showing more than 4% fall in preceding arterial oxygen saturation.

少したが、中枢型無呼吸指数は治療後減少傾向はみられたが有意な変化ではなかった。低呼吸指数は治療前 9.9 ± 8.9 から治療後 5.0 ± 5.1 に有意に減少した。SaO₂ の変化については、4% DI と SaO₂ < 90% I はいずれも治療後全例において減少し、平均値では4% DI は 45.3 ± 23.8 から 19.8 ± 19.5 に、SaO₂ < 90% I は 39.7 ± 26.7 から 16.2 ± 19.5 にそれぞれ減少し、いずれも有意に改善した。最低SaO₂ も治療前 $58.9 \pm 21.2\%$ から治療後 $74.8 \pm 12.9\%$ に有意に改善した。効果判定では、17例中12例が有効、5例が無効であり、有効率は71%であった。しかしながら、有効12例中4例では、4% DI 減少率が50%未満であった。

2. 長期治療効果 (表3, 表4)

平均AHIは、長期治療後も有意な改善が維持されていた。無呼吸型では短期治療後と同様に、閉塞型無呼吸指数が治療前 44.5 ± 21.6 に比較して治療後 15.4 ± 16.4 に有意に減少した。平均4% DI、平均SaO₂ < 90% I および最低SaO₂ も、短期治療後同様に有意な改善が認められた。すなわち、4% DI は治療前 47.5 ± 23.0 から長期治療後 20.5 ± 14.4 に、SaO₂ < 90% I は治療前 41.0 ± 25.0 から長期治療後 16.8 ± 13.6 に、最低SaO₂ は治療前 $53.7 \pm 23.9\%$ から長期治療後 $75.2 \pm 10.1\%$ に各々変化した。効果判定では、10例中8例 (80%) (症例2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12) が有効で、2例 (症例1, 13) は無効であった。短期および長期いずれも有効であった症例は7例 (症例2, 3, 4, 5, 8, 9, 10)、短期のみ有効であった症例が1例 (症例1)、長期のみ有効であった症例が1例 (症例12) であった。短期、長期いずれも無効であった症例は1例 (症例13) であった。有効8例中3例 (症例2, 3, 12) では、4% DI 減少率が50%未満であった。

Ⅲ. 睡眠持続および睡眠構築に関する変数の治療による変化

1. 短期治療効果 (表2)

全睡眠時間 (total sleep time)、睡眠効率 (sleep efficiency)、

入眠潜時 (sleep latency)、レム潜時 (rapid eye movement sleep latency, REM latency) は治療前後において差は認めなかった。睡眠段階変化数 (number of stage changes) は治療前 544.9 ± 221.1 から治療後 276.6 ± 133.3 に有意に減少した。睡眠構築では、睡眠段階1の有意な減少および睡眠段階2の有意な増加が認められた。すなわち、睡眠段階1は治療前 $40.9 \pm 13.8\%$ から短期治療後 $24.2 \pm 10.0\%$ に、睡眠段階2は治療前 $41.3 \pm 9.8\%$ から短期治療後 $54.8 \pm 9.7\%$ に各々変化した。睡眠段階3/4および睡眠段階REMは、治療後に治療前より増加する傾向がみられた。

2. 長期治療効果 (表3)

長期治療後においても、治療前に比較して全睡眠時間、睡眠効率、入眠潜時、レム潜時に有意な差は認めなかった。睡眠段階1は治療前 $42.1 \pm 13.0\%$ から長期治療後には $24.0 \pm 6.7\%$ に有意に減少し、睡眠段階2は治療前 $40.9 \pm 8.3\%$ から長期治療後には $55.0 \pm 5.8\%$ に有意に増加し、短期治療後認められた睡眠段階1の有意な減少および睡眠段階2の有意な増加は長期治療後にも認められ、短期治療後の改善は持続していた。

Ⅳ. 精神作業能力に関する変数の治療による変化 (表5)

1. Uchida-Kraepelin 精神作業検査

治療前の平均作業量は、休憩前、休憩後ともに病的な不足はなかった。治療前に比較して、休憩前後とも短期治療後には平均作業量は有意に増加した (休憩前、 41.3 ± 15.8 /分→ 47.7 ± 17.7 /分; 休憩後、 46.1 ± 17.7 /分→ 53.0 ± 18.1 /分)。初頭努力では、休憩前初頭努力が治療後に有意に改善を認めたが、休憩後初頭努力に変化はみられなかった。休憩前動揺率は短期治療前後で変化は認めなかったが、休憩後動揺率は治療後に減少する傾向がみられた。平均誤謬量および休憩効果率には、治療による変化は認められなかった。

Table 5. Changes in BMI, sleep apnea and work performances before and after dental appliance therapy*

Variable	without DA therapy (n=7)	3 months (short-term) with DA therapy (n=7)
BMI (kg/m ²)	28.4 ± 4.2	28.1 ± 4.2
Sleep apnea		
AHI (/hr)	44.9 ± 18.3	$15.0 \pm 13.6^{\dagger}$
4% DI (/hr)	46.9 ± 17.1	$20.5 \pm 13.5^{\dagger}$
Uchida-Kraepelin psychodiagnostic test		
Mean work amounts (/min)		
First half	41.3 ± 15.8	$47.7 \pm 17.7^{\dagger}$
Second half	46.1 ± 17.7	$53.0 \pm 18.1^{\dagger}$
Initial effect		
First half	-1.0 ± 4.0	$2.0 \pm 3.0^{\dagger}$
Second half	4.0 ± 4.0	5.0 ± 4.0
Deviation ratio		
First half	0.27 ± 0.17	0.24 ± 0.13
Second half	0.34 ± 0.15	0.22 ± 0.06
Mean error numbers		
First half	0.5 ± 0.6	0.3 ± 0.3
Second half	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.4
Rest effect ratio	1.09 ± 0.05	1.11 ± 0.07
Bourdon cancellation test		
Mean performance time (a return) (sec)	30.5 ± 10.1	27.1 ± 4.6
Mean deviation	6.4 ± 4.2	4.4 ± 1.7
Mean missing numbers (a return)	0.9 ± 0.8	0.4 ± 0.2

* Each value represents $\bar{x} \pm SD$. DA, dental appliance; BMI, body mass index; AHI, apnea-hypopnea index; A 4% DI=events per hour of oxygen saturation showing more than 4% fall in preceding arterial oxygen saturation. $^{\dagger}p<0.05$.

2. Bourdon 抹消検査

1 往復平均所要時間は、治療前 30.5 ± 10.1 秒で正常値約 15 秒に比べて長く、短期治療後は 27.1 ± 4.6 秒に短縮する傾向がみられた。趨位平均は治療前 6.4 ± 4.2 から治療後 4.4 ± 1.7 に減少する傾向がみられた。1 往復平均脱漏数は治療前 0.9 ± 0.8 であり、正常値約 0.6 から逸脱はしておらず、治療後も有意な変化は認めなかった。

V. 生理学的指標と心理学的指数との相関

PSG 検査と心理検査を施行できた 7 例について、生理学的指標と心理学的指数の短期治療前後の変化率を求め、Spearman の順位相関を用いて、変化率の相関を検討した。その結果、4% DI の減少率は Bourdon 末梢検査の脱漏数減少率と有意な相関関係 ($p=0.031$) を示した。その他の生理学的指数の変化率と心理学的指数の変化率との間には相関はみられなかった。

VI. セファロメトリーによる顎態に関する変数の治療による変化 (表 6)

セファロメトリーにおける計測値では、SNB は治療前 76.9 ± 2.5 度から、治療後 78.1 ± 3.4 度に有意に増加し、ANB は治療前 5.6 ± 3.2 度から治療後 4.4 ± 4.2 度に有意に減少した。MP-H, H-RGN は、治療前には各々 31.1 ± 9.0 mm, 45.5 ± 3.9 mm であり、治療後は各々 21.6 ± 8.9 mm, 41.9 ± 4.4 mm といずれも有意に減少した。治療前後の各計測項目の変化率と AHI の減少率との間の相関では、SNB の増加率と AHI の減少率 ($p=0.029$)、および H-RGN の減少率と AHI の減少率との間 ($p=0.044$) に有意な相関が認められた。

VII. 質問紙による装着コンプライアンス (図 2)

質問紙を回収できた 17 例の、治療開始からの治療継続期間は約 15 か月 (平均 449.6 日) であった。DA の使用頻度は、5 日/

週以上の使用が 17 例中 10 例、3-4 日/週の使用が 4 例、1-2 日/週の使用が 2 例、そして 1 日/週末未満の使用が 1 例であった。自覚的睡眠感については、17 例中 10 例 (59%) が、改善したと回答した。また、睡眠感の悪化例は 2 例、不変例は 5 例であった。自覚的な日中の精神機能については、17 例中 9 例 (53%) で眠気が減少し、集中力や気分の改善は 2 例でみられた。日中の精神機能が悪化した者はいなかった。17 例中 3 例 (18%) に自覚的副作用があり、それらはすべて、顎の痛みに関するものであった。さらに、DA に対する満足度については、15 例 (88%) が DA 治療の継続を希望していた。

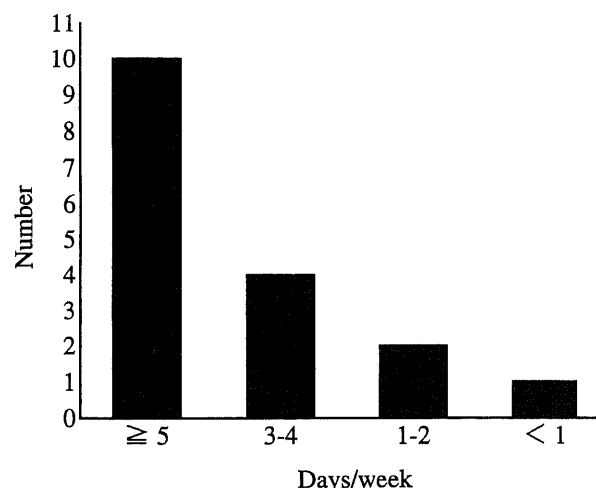


Fig. 2. Number distribution of mean measured day of dental appliance use per week in 17 patients treated for 15 months.

Table 6. Changes in BMI, sleep apnea and cephalometric variables before and after dental appliance therapy*

Variable	without DA therapy (n=7)	3 months (short-term) with DA therapy (n=7)
BMI (kg/m ²)	29.0 ± 3.7	29.0 ± 4.0
Sleep apnea		
AHI (/hr)	58.3 ± 11.0	18.7 ± 13.8 [†]
OAI (/hr)	29.3 ± 14.4	7.1 ± 9.5 [†]
CAI (/hr)	6.6 ± 9.0	3.4 ± 4.5
MAI (/hr)	10.4 ± 10.8	0.8 ± 0.8 [†]
HI (/hr)	12.1 ± 12.4	7.3 ± 5.6
4% DI (/hr)	62.4 ± 12.7	23.4 ± 14.6 [†]
SaO ₂ <90% I (/hr)	58.8 ± 14.0	21.7 ± 18.7 [†]
Cephalometric variables		
SNA (deg)	82.5 ± 3.5	82.5 ± 3.5
SNB (deg)	76.9 ± 2.5	78.1 ± 3.4 [†]
ANB (deg)	5.6 ± 3.2	4.4 ± 4.2 [†]
MP-H (mm)	31.1 ± 9.0	21.6 ± 8.9 [†]
H-RGN (mm)	45.5 ± 3.9	41.9 ± 4.4 [†]
C3H (mm)	44.2 ± 3.6	44.1 ± 4.2
ANS-Eb (mm)	41.1 ± 7.0	44.8 ± 4.0

* Each value represents $\bar{x} \pm SD$. BMI, body mass index; AHI, apnea-hypopnea index; OAI, obstructive apnea index; CAI, central apnea index; MAI, mixed apnea index; DA, dental appliance; SNA, angle measurement from sella to nasium to point A; SNB, angle measurement from sella to nasium to point B; ANB, difference between SNA and SNB; MP-H, distance from point H (hyoid) to mandibular plane; H-RGN, distance from point H to RGN (retrognathion); C3H, distance from C3 (third cervical vertebra) to H; ANS-Eb, distance from point ANS (anterior nasal spine) to Eb (base of epiglottis). A 4% DI=events per hour of oxygen saturation showing more than 4% fall in preceding arterial oxygen saturation. A SaO₂<90% I=events per hour of more than a 90% fall in arterial oxygen saturation. [†]p<0.05.

考 察

CSASは呼吸調節系の異常が主体の病態と考えられているが、OSASは基本的には上気道の閉塞が主たる病態であり、上気道の閉塞を改善させることがOSASの治療目標である。

OSASに対する治療指針が定まっていない現状では施設により様々な治療方法が選択されている。日本人の睡眠呼吸障害の治療に関する全国調査¹⁰⁾によれば、減量療法、薬物療法、口蓋垂軟口蓋咽頭形成術 (uvulopalatopharyngoplasty, UPPP) およびNCPAP療法が我が国で行なわれている代表的な治療法である。薬物療法は軽度から中等症のOSASに有効であるにすぎず、適応症例は限られている。UPPPはOSASに対する代表的な外科の治療法であるものの、閉塞部位により適応が限られる上に、予後も良好とは言えない。NCPAP療法はSullivanら¹⁷⁾の報告以来多くの追試が行われており、OSASはもとよりCSASに対しても有効性が認められている上に、予後に関しても唯一有効性が確認されている⁹⁾。NCPAP療法は禁忌も少なく適応範囲も広い反面、患者のコンプライアンスは必ずしも良くない。こうしたことから、近年DA治療が注目されるようになったが、OSASの治療にDAを用いる方法は新しい治療方法であり、長期治療効果、効果発現機序、適応、副作用など未解決な問題も多い。

以下に本研究で得られた結果をもとに、OSASに対するDA治療の短期治療効果、長期治療効果、長期治療コンプライアンスおよび治療効果発現機序に関して考察する。

まず、DAによる短期治療での無呼吸および睡眠時低酸素血症に対する効果について述べる。OSAS患者に対する治療効果の判定にはいまだ定まった基準はない。報告により効果判定に違いがあるため、有効性について論ずる前に治療効果の判定基準について言及しておく必要がある。DA治療においては、AIの50%以上の減少、あるいはAIの6以下への減少を有効とする基準¹⁸⁾や、AIが10以下に減少し、かつ50%以上減少した場合に有効であるとする基準¹⁹⁾がある。本研究ではAI減少率が50%以上を満たす場合に有効と定義した。短期治療効果では71%が有効であった。Clarkら²⁰⁾は、15例中87%で、Ichiokaら²¹⁾は、14例中93%でAI減少率が50%以上であったと報告している。このように、DA治療は短期間に無呼吸の減少が期待できる治療法であるといえる。ただ、AIが20を越えるOSAS症例の生命予後が悪い⁵⁾ことが報告されていることから、AIの減少率だけでなく、AI値を含めた治療効果の判定基準が必要であろう。

一方睡眠時低酸素血症については、Lugaresi²²⁾がSaO₂を定性的に分類しているのみで、定量的な分類はまだ明確ではない。治療効果判定基準としてのSaO₂の分類も試案段階である²³⁾。本研究では、低酸素血症の指標として、無呼吸による酸素飽和度の低下が4%以上の低下を示すものの単位時間あたりの回数(4% DI) およびSaO₂が90%未満に低下したものの単位時間あたりの回数(SaO₂<90% I)を用いて定量的に評価した。いずれも治療後改善することが示された。しかし、治療による変化率からみると、4% DI減少率が50%以上の場合に有効とすると、17例中8例のみが有効であった。このことから治療後のAIの減少とSaO₂の改善は必ずしも平行しないことが示唆される。不一致の理由として、無呼吸に伴う呼吸中枢の感受性変化が、無呼吸数の減少に比例して改善しない可能性が考えられる。AI

の減少がSaO₂の改善を必ずしも反映しないことや、後述するように、睡眠時低酸素血症が精神身体的に与える影響を考えると、無呼吸数だけでなく睡眠時低酸素血症の程度からの効果判定が重要と思われる。

次に、短期治療後の睡眠構造に対する効果であるが、短期治療後には、睡眠段階変化数の減少、%睡眠段階2の増加、%睡眠段階3/4の増加が認められた。これは、OSAS患者の夜間睡眠の特徴である頻回の無呼吸による睡眠分断と、その結果もたらされる深睡眠の減少が、短期間の治療により改善したことを示している。NCPAP治療でも治療開始とともに正常の睡眠構築に改善するが、NCPAP治療やDA治療などの物理的治療では、治療開始後短期間で睡眠構造が改善されると考えられる。しかし、NCPAP治療ではNCPAP圧に対して呼吸終末まで呼吸運動を行うことが呼吸の仕事量を増加させ、しばしば呼吸困難感の増強を招き、睡眠を妨げる原因となる。特に不眠を訴える患者や睡眠愁訴のない、いわゆる無症状の患者ではその傾向が強く、継続的な使用を困難にする一因となる場合もある。今回の対象では、不眠を主訴とした患者は1例のみで、9例は睡眠覚醒障害については無症状であった。これらの患者は、DA治療中に睡眠構築および自覚的睡眠感は悪化しなかった。すなわち、DA治療は、日中の過度の眠気を愁訴とするOSAS患者だけでなく、自覚的睡眠覚醒症状のないOSAS患者に対しても睡眠を妨害することなく、早期に睡眠の質を改善させるという利点があることが示唆される。

ところで、睡眠構造の質の変化は、OSASの主症状でもある日中の過度の眠気にも影響を及ぼすことは容易に推測される。長時間の中途覚醒だけでなく、短時間の微少覚醒も日中の覚醒度に影響を与える可能性²⁴⁾を考慮すると、睡眠構造の定量化による微少覚醒も含めたより詳細な検討が必要と考えられる。さらに、日中の過度の眠気に関しても主観的眠気だけでなく、多睡眠潜時検査 (multiple sleep latency test) などの客観的な眠気の評価が必要であろう。

OSAS患者の精神機能に対する効果においては、集中力、注意力、記憶力などの認知機能の低下が他覚的にもしばしば経験されるところであり、重症のOSASの場合には、日中の精神活動においてもさまざまな社会精神医学的な問題を招くことが知られている。例えば、眠気による生活の質 (quality of life) の低下に加えて、作業能力や生産性の低下、居眠り運転による交通事故や危険な作業中の事故などの社会的に重大な問題が指摘されている²⁵⁾²⁶⁾。

本研究では、Uchida-Kraepelin精神作業検査およびBourdon抹消検査を用いて、OSAS患者の作業処理能力および注意力に対する短期治療効果について検討した。DA治療後、Uchida-Kraepelin精神作業検査では作業量が増加し、Bourdon抹消検査では所要時間が短縮した。このことから、OSAS患者では作業処理能力、作業速度の低下が存在することが示唆された。また、DA治療後、Uchida-Kraepelin精神作業検査では意志緊張を反映するといわれる初頭努力が改善し、Bourdon抹消検査では趨位平均が減少し、OSAS患者では作業意欲や意志緊張あるいは注意力の持続性の低下が存在することが示唆された。さらに、これらの作業処理能力および注意力の低下は、治療後改善したことから可逆的であると推測される。OSAS患者の認知機能障害が可逆的であるという報告は過去にもある²⁷⁾²⁸⁾が、OSASを長期間未治療で放置すると、脳の非可逆的な障害が生

じる可能性は否定できず²⁹⁾³⁰⁾, OSAS患者の認知機能障害とその予後を知るためには、罹病期間など時間的影響を考慮して検討する必要がある。

OSAS患者に認められる精神機能の低下が、神経心理学的手法を用いて評価され、その原因について議論されている^{27)31)~33)}。Bonnet³¹⁾は、睡眠の深度や頻回の睡眠分断が、記憶力で示される認知機能に障害を与える可能性について言及している。Greenbergら³²⁾、Findleyら³³⁾は、夜間の低酸素血症が記憶力や集中力などの神経心理学的機能に及ぼす影響の重大性を指摘している。最近では、低酸素血症と日中の覚醒度の両方が、記憶力、集中力および作業能力といった認知機能に障害を引き起こしているとの報告もある²⁷⁾。無呼吸中には、脳組織レベルにおいても低酸素状態が生じていることが証明されており³⁴⁾、低酸素血症の認知機能障害に対する影響は無視できないと思われる。生理学的指標の4% DIの減少率と Bourdon 抹消検査における脱漏数減少率との間に相関が認められたことは、夜間の低酸素血症がOSAS患者の注意力の障害に影響をおよぼしている可能性を示唆している。OSAS患者の注意力については、低酸素血症よりも日中の覚醒度の影響を重要視する報告³⁰⁾もあり、注意力を鋭敏に検出することが可能な他の検査によるさらに詳細な検討が必要と思われる。

DA治療の長期治療効果に関しては、UPPP治療後5年以上の追跡調査で、SaO₂の改善は保たれていたが、AHIは若干悪化したという報告³⁵⁾や、平均6か月のNCPAP治療後に、AHIおよびSaO₂の改善が維持されていたという報告がある³⁶⁾。DA治療において、AHIの減少やSaO₂の改善の長期治療効果についての報告はない。今回の平均13か月の経過追跡では、70%が50%以上のAI減少率を示し、長期治療後も短期治療効果は維持されていた。ただし、短期治療後には効果があったが、長期治療後に無効となった症例が1例あった。また、短期治療後に無効であったにもかかわらず、長期治療後に有効となった症例が1例認められたが、DA直接の効果というよりも体重減少の影響と考えられる。治療継続中にAHIやSaO₂を増悪させる要因としては、体重の増加、DAの不適合、治療コンプライアンスなどが考えられる。今回の症例では、治療効果と体重変化とは関連なく、治療コンプライアンスにも問題はなかった。DAの不適合については、治療開始時に存在しなくても、使用継続中に生じてくる可能性がある。しかし、治療継続中にDAの不適合が生じたか否かについては、DAの歯科口腔外科的再評価を行っていないため不明であり、今後検討を要する課題である。Lowe⁸⁾は、DA治療の治療指針として、繰り返しの調整や評価が必要であり、場合によっては改造、再設計、再製作が必要であると述べている。

睡眠構造に対する長期治療効果という点では、Waldhornら³⁷⁾は、平均14.5か月のNCPAP治療での長期有効性を報告している。今回のDA治療の結果でも、長期治療後に睡眠構築の悪化はみられず、短期治療後に得られた睡眠の質の改善は、長期にわたり維持されることが示された。自覚的睡眠感も、半数以上で改善がみられ、他覚的のみならず自覚的にも長期にわたり睡眠の改善が期待できると考えられる。

一方、OSAS患者の精神機能の治療による改善効果を、1年以上にわたり追跡した報告はない。本研究では、自覚的な日中の精神機能として、過半数で眠気が減少したにもかかわらず、集中力や気分を含めた日中の精神機能の改善は少数のみであっ

た。このことから、OSAS患者では眠気以外の精神機能に対する関心が乏しいことが示唆される。精神機能の改善効果が持続するか否かについての客観的評価は今後の課題である。

次に、DA治療の長期コンプライアンスについて考察する。物理的治療法では、十分な治療効果を長期間維持するためには装具や器具のコンプライアンスが重要である。Kriegerら³⁸⁾は575例のOSAS患者のNCPAP治療の長期コンプライアンスが85%であったと報告している。わが国では赤柴ら³⁹⁾の83%、陳ら⁴⁰⁾の45%という報告があるが、概してNCPAP治療のコンプライアンスは低い。一方DA治療のコンプライアンスの報告は少ない。Clarkら²⁰⁾はDA治療後36か月追跡調査し、52%が使用を継続していたといい、Mennら⁴¹⁾は、平均3.4年後に70%が治療を継続していたという。市岡ら⁴²⁾は、平均26か月間でのコンプライアンスは86%であり、5年以上の長期では61.5%であったと報告している。これらの報告はいずれも治療継続期間についてのみ検討しており、DAの使用頻度や使用形態は報告していない。本研究の使用頻度からみた平均1年間での長期コンプライアンスは、24%は週に3-4日、12%は週に1-2日、59%はほとんど毎晩DAを使用し、使用を中止した例は6%のみであった。このように、使用頻度からみても、DA治療では高いコンプライアンスを得ることができることが示された。

間欠的にDAを使用して効果が持続するか否かは、臨床使用上重要な問題であるが、本研究では、週に3-4日の間欠的使用の症例でも治療効果は保たれており、隔日の使用で治療効果はさほど減衰しないことが推測される。NCPAP治療では、非装着夜に装着夜の効果が持続していたという報告があり、その理由としてNCPAP治療による上気道の浮腫が改善したためと推定されている⁴³⁾。DA治療を継続した後の非装着時の効果の報告はなく、今後検討する必要がある。

DA治療に対する満足度について、本研究では88%がDA治療の継続を希望しており、高い満足度が得られた。NCPAP治療とDA治療の両治療を比較したFergusonら⁴⁴⁾の報告では、DA治療に満足であると回答した者は、NCPAP治療に満足であると回答した者に比べ有意に多かったという。彼らの報告では満足度という点では差が認められたが、コンプライアンスは両群に有意な差は認めなかった。満足度とコンプライアンスが平行しない理由として、NCPAP治療の高い有効性とDA治療の副作用の影響を指摘している。自覚的副作用に関しては、本研究では18%に認められたに過ぎず、Fergusonら⁴⁴⁾の60%、市岡ら⁴²⁾の30.6%、Nakazawaら⁴⁵⁾の28%に比べて低い値であった。本研究で自覚的副作用が少なかった理由として、DA装着時に治療効果と同時に、自覚的な不快感が生じないことに焦点をあて下顎の前方移動量を決定したこと、間欠的使用をしていた者が比較的多かったことが考えられる。自覚的副作用が少なかったことは、本研究で高いコンプライアンスと高い満足度を得ることができた要因であると考えられる。副作用以外にコンプライアンスを左右する要因として、NCPAP治療では、AHIやSaO₂により測定される無呼吸の重症度⁴⁶⁾⁴⁷⁾や、睡眠中の微小覚醒⁴⁸⁾を重要視する報告がある。DA治療においてコンプライアンスに影響する因子を検討した研究はなく、無呼吸の重症度、微小覚醒や睡眠分断、患者の愁訴などとコンプライアンスとの関連について今後検討する必要がある。

セファロメトリーは、OSAS患者の上気道の形態や顎態を評

価するために有用であることが確認されており⁴⁹⁾、DAの治療効果発現機序を解明するためにも有用である。上気道や舌などの軟部組織の形態は、撮影時の条件により大きく変化すると考えられるため、本研究では顎態を中心とした骨格系についてのみ検討した。治療前のOSAS患者では健常人と比較して、SNB角が小さくANB角が大きいことから、頭蓋底や上顎に対して下顎が後退しており、気道狭窄が起こり易いと考えられる。また、MP-H、H-RGN、C3Hが長いことから、下顎底に対して舌骨が下方に位置していると言える。これらの解剖学的特徴は過去の報告⁴⁹⁾⁵⁰⁾と一致している。DA治療の有効例では、SNB角の増加に加えて、MP-HおよびH-RGNの減少がみられ、治療により舌骨が前上方へ挙上されることが示された。また、H-RGNの減少率およびSNB角の増加率と、AHIの減少率との間に相関が認められたこと、無呼吸型では閉塞型および混合型が治療後減少したが、中枢型は変化がなかったことから、DA治療は閉塞型無呼吸に対して有効であり、下顎を前方に移動させることにより舌骨の位置が移動し、そのために生じる舌根部の気道径の増大の程度が無呼吸の改善度に影響している可能性が示唆される。ところで、Partinenら⁵¹⁾はセファロメトリーを用いた研究により、舌骨の位置と舌根部後方の気道の前後径はOSAS患者の予後を予測する上で重要な因子であると指摘している。他方Daviesら⁵²⁾は、上気道周辺の軟部組織の重要性を強調している。DA治療ではOSAS患者特有の骨格異常を矯正することにより効果が発現すると推測されるが、下顎の前方移動量には限界があるため、顎態の骨格異常の高度な症例では治療効果を十分に享受できない可能性がある。本研究で治療効果が不十分だった症例の中には、治療後のSNB角の増加が認められなかった症例もあり、不十分な下顎移動により、治療効果が発揮されなかったと推測される。すなわち、DA治療においては、治療前の顎態が治療効果に大きく影響を及ぼすと考えられるため、その検討による治療適応の把握が重要である。治療効果発現機序を明確にするためには、治療有効例と無効例の顎態の比較による検討や、軟部組織も含め上気道を形態学的に評価することが必要であろう。

結 論

当科外来において、OSASと診断され、DA治療を施行された成人男子14名、女子3名の計17名(35歳～74歳、平均52.5歳)について、DA治療前後の精神生理学および心理学的検討を行った。短期治療後(平均3か月)に、PSG検査から得られる精神生理学的指標により17名の短期治療効果を検討した。また、長期治療後(平均13か月)にもPSG検査を実施することのできた10名について精神生理学的指標による長期治療効果を検討した。短期治療効果で有効であった症例のうち、検査を施行できた症例に対して、DA装着前後の心理学的検討と顎態の形態学的検討を行った。また、長期治療後に質問紙によりDA治療の長期コンプライアンスを評価し、以下の結果を得た。

1. 平均AHIは、治療前に比べ短期および長期治療後ともに有意な改善が認められた。夜間動脈血酸素飽和度は低下回数、低下度ともに短期治療後有意な改善が認められ、長期治療後においても治療前に比べ有意な改善が保たれていた。
2. 治療前、短期治療後および長期治療後の睡眠変数の変化については、全睡眠時間、睡眠効率および入眠潜時に差は認めなかった。短期治療後および長期治療後は、睡眠段階変化数は

治療前より有意に減少し、睡眠構築では、睡眠段階1の有意な減少および睡眠段階2の有意な増加が認められた。短期治療により睡眠の質的内容は改善し、長期治療後も短期治療後の改善は持続していた。

3. 精神作業能力の変化では、Uchida-Kraepelin精神作業検査において、短期治療後平均作業量の有意な増加が認められた。Bourdon抹消検査では、短期治療後に1往復平均所要時間は短縮する傾向がみられ、趨位平均および平均脱漏数は短期治療後に減少する傾向がみられた。

4. 心理学的指数に関係する生理学的因子の検討では、短期治療前後での4%DIの減少率と、Bourdon抹消検査における脱漏数減少率に有意な相関関係($p < 0.05$)がみられたことから、注意力に対する低酸素血症の影響が示唆された。

5. OSAS患者の顎態に関しては、正常者に比べてSNB角が小さく、下顎底-舌骨間距離は長いという特徴がみられ、下顎および舌骨の位置異常が示唆された。DA装着後は、SNB角は有意に増加しANB角は有意に減少した。また、MP-H、H-RGNは有意に減少した。SNB角の増加率およびH-RGNの減少率とAHIの減少率の間に有意な相関($p < 0.05$)が認められた。

6. DA治療での長期コンプライアンスでは、3日/週以上使用していた者は82%であった。59%で自覚的睡眠感が改善し、自覚的な日中の精神機能が回復した者は53%であった。自覚的副作用は18%で報告された。さらに、88%がDA治療の継続を希望し、DA治療に対する満足度は高かった。

OSASに対する歯科装具による下顎前方移動治療は、短期間で精神生理学および精神心理学的に効果がみられ、その効果はOSASの骨格異常を矯正することにより得られると考えられた。さらに、長期治療コンプライアンスは良好で、治療効果の持続性も期待できると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師越野好文教授に深甚なる謝意を表します。また、終始直接の御指導を賜りました古田壽一講師に心から感謝致します。さらに、本研究に御助言をいただいた佐野 譲博士、御協力いただいた上野勝彦博士、中川啓子博士、山森正二医学士、小坂一登医学士、金田礼三医学士、荒山浩太郎医学士、ならびに教室の諸先生方に感謝致します。本研究は、文部省科学研究費補助金および公益信託松原三郎記念精神医学育成基金の援助を受けたことを付記して謝意を表します。

なお、本論文の要旨の一部は、日本睡眠学会第21回定期学術集会(札幌、1996)、日本睡眠学会第22回定期学術集会(東京、1997)において発表した。

文 献

- 1) Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 181: 856-858, 1973
- 2) Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 100: 1542-1548, 1991
- 3) Stepanski E, Lamphere J, Badian P, Zorick F, Roth T. Sleep fragmentation and daytime sleepiness. *Sleep* 7: 18-26, 1984
- 4) Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 16: 118-122, 1993
- 5) He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 94: 9-14, 1988

- 6) Wagner DR, Pollak CP, Weitzman ED. Nocturnal nasal airway pressure for sleep apnea [letter]. *N Engl J Med* 308: 461-462, 1983
- 7) Rolfe I, Olson LG, Saunders NA. Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 144: 1130-1133, 1991
- 8) Lowe AA. Dental appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2nd ed, p722-735 W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994
- 9) Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 18: 501-510, 1995
- 10) Arai H, Furuta H, Koshino Y, Sano J. Long-term effects of a dental appliance therapy: a case of obstructive sleep apnea syndrome with enuresis [letter]. *Sleep* 20: 158-159, 1997
- 11) American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders Diagnostic and Coding Manual, Rochester, 1990 日本睡眠学会診断分類委員会 (訳) 睡眠障害国際分類 診断とコードの手引, 東京, 1994
- 12) Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, Washington D.C., Public Health Service, U.S. Government Printing Office, 1968 清野茂博 (訳) 睡眠脳波アトラス—標準用語・手技・判定法. 第1版, 1-55頁, 医歯薬出版, 東京, 1971
- 13) Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 137: 895-898, 1988
- 14) 横田象一郎. クレベリン精神作業検査解説. 第19版, 49-88頁, 金子書房, 東京, 1961
- 15) 日本・精神技術研究所, 内田クレベリン精神検査・基礎テキスト. 第16版, 日本・精神技術研究所, 東京, 1996
- 16) 巽浩一郎, 木村 弘, 栗山喬之. 日本人の睡眠呼吸障害の治療に関する全国調査の結果. 日本人の睡眠呼吸障害 (太田保世編), 185-193頁, 東海大学出版会, 東京, 1994
- 17) Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1: 862-865, 1981
- 18) Cartwright RD. Predicting response to the tongue retaining device for sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol* 111: 385-388, 1985
- 19) Bonham PE, Currier GF, Orr WC, Othman J, Nanda RS. The effect of a modified functional appliance on obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 94: 384-392, 1988
- 20) Clark GT, Arand D, Chung E, Tong D. Effect of anterior mandibular positioning on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147: 624-629, 1993
- 21) Ichioka M, Tojo N, Yoshizawa M, Chida M, Miyazato I, Taniai S, Marumo F, Nakagawa K, Hasegawa M. A dental device of obstructive sleep apnea: A preliminary study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 104: 555-558, 1991
- 22) Lugaresi E. Snoring and sleep apnea: Natural history of heavy snorers disease. In obstructive sleep apnea syndrome. 1st ed, p28, Raven Press, New York. 1990
- 23) 久野健志, 大井元晴, 陳 和夫. 診断基準と診断技術. 日本人の睡眠呼吸障害 (太田保世編), 133-146頁, 東海大学出版会, 東京, 1994
- 24) Douglas NJ, Martin SE. Arousals and the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 19: S196-197, 1996
- 25) George CF, Nickerson PW, Hanly PJ, Millar TW, Kryger MH. Sleep apnoea patients have more automobile accidents [letter]. *Lancet* 2: 447, 1987
- 26) Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 138: 337-340, 1988
- 27) Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Cilveti R, Clerk A. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 18: 197-210, 1996
- 28) Phillips BA, Schmitt FA, Berry DT, Lamb DG, Amin M, Cook YR. Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA. *Chest* 98: 325-330, 1990
- 29) Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 13: 950-964, 1991
- 30) Montplaisir J, Bedard MA, Richer F, Rouleau I. Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep* 15: S17-19, 1992
- 31) Bonnet MH. Cognitive effects of sleep and sleep fragmentation. *Sleep* 16: S65-67, 1993
- 32) Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 10: 254-262, 1987
- 33) Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 90: 686-690, 1986
- 34) 岡田 保, 粥川裕平, 早河敏治, 野田明子, 深津 博, 太田龍朗. 睡眠時無呼吸症候群—疫学, 病態, 診断の最近の進歩—. *神経進歩* 39: 149-163, 1995
- 35) Lu SJ, Chang SY, Shiao GM. Comparison between short-term and long-term post-operative evaluation of sleep apnoea after uvulopalatopharyngoplasty. *J Laryngol Otol* 109: 308-312, 1995
- 36) Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Breathing during sleep in patients treated for obstructive sleep apnea. Nasal CPAP for only part of the night. *Chest* 100: 156-159, 1991
- 37) Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Sodero J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 97: 33-38, 1990
- 38) Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* 19: S136-143, 1996

- 39) 赤柴恒人, 倉科桂司, 佐々木巖, 河村俊明, 吉沢孝之, 大塚健蔵, 武藤 敬, 堀江孝至. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者に対する長期在宅nasal CPAP療法の効果と合併症. 日胸疾会誌 30: 604-608, 1992
- 40) 陳 和夫, 大井元晴, 福井基成, 栗山隆信, 平井正志, 久野健志. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の治療経過臨床症状に関する検討. 日胸疾会誌 30: 270-277, 1992
- 41) Menn SJ, Loube DI, Morgan TD, Mitler MM, Berger JS, Erman MK. The mandibular repositioning device: role in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 19: 794-800, 1996
- 42) 市岡正彦, 長谷川誠, 中川健三, 片岡直之, 稲瀬直彦, 東條尚子, 月本光一, 宮里逸郎, 谷合 哲, 丸茂文昭. 閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する歯科の口腔装具の治療成績とコンプライアンス. 日胸疾会誌 33: 1191-1197, 1995
- 43) Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN, Maislin G, Dinges DF. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147: 1162-1168, 1993
- 44) Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 109: 1269-1275, 1996
- 45) Nakazawa Y, Sakamoto T, Yasutake R, Yamaga K, Kotorii T, Miyahara Y, Ariyoshi Y, Kameyama T. Treatment of sleep apnea with prosthetic mandibular advancement (PMA). *Sleep* 15: 499-504, 1992
- 46) Krieger J. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers. *Sleep* 15: S42-46, 1992
- 47) Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, Patte F. Predictive factors long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 105: 429-433, 1994
- 48) Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 52: 114-119, 1997
- 49) Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 6: 303-311, 1983
- 50) Lowe AA, Ono T, Ferguson KA, Pae EK, Ryan CF, Fleetham JA. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structure by skeletal subtype and gender in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 110: 653-664, 1996
- 51) Partinen M, Guilleminault C, Quera-Salva MA, Jamieson A. Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms. The role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. *Chest* 93: 1199-1205, 1988
- 52) Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 3: 509-14, 1990

Psychiatric Consequences of Dental Appliance Therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Hideki Arai,
Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa 920-8640 — J. Juzen Med Soc., 107,
396 — 408 (1998)

Key words obstructive sleep apnea syndrome, dental appliance therapy, neuropsychological testing, cephalometry, compliance

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the effects of anatomical change, and long-term compliance with dental appliance (DA) therapy on the psychiatric variables of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. Seventeen patients were treated with DA therapy. Polysomnographies were taken from the patients before therapy, after a mean of 3 months (short-term) of regular use of the device and after a mean of 13 months (long-term). All patients underwent polysomnography and the short-term effects such as the apnea-hypopnea index (AHI), sleep architecture and nocturnal desaturation were determined. Ten patients for whom short-term DA therapy was effective underwent cephalometry and psychological tests before and after their therapy. Compliance, satisfaction and complications were investigated by questionnaire after a mean of 15 months. Mean AHI was significantly reduced from 43.0 ± 23.5 to 16.1 ± 21.0 , and the 4% desaturation index (4% DI) improved significantly with short-term DA therapy. Significant reduction in stage 1 percentages and significant increases in stage 2 percentages were also observed with short-term therapy. Ten patients with a mean AHI of 44.5 ± 21.6 received polysomnography to determine the long-term effects. Evaluation of the long-term therapy showed a decrease in the index of 15.4 ± 16.4 , and a significant 4% DI change in oxygen saturation was also observed between before and after long-term therapy. In the case of long-term DA therapy, the effect of therapy was permanent. The distance between the mandibular plane and the hyoid (MP-H) decreased through use of the device. An increased rate of SNB and a decreased rate of H-RGN correlated significantly with the reduction in AHI. Dysfunction in task performance was reduced after DA therapy. The mean levels of work amounts measured using the Uchida-Kraepelin psychodiagnostic test were significantly greater after therapy than those recorded before. Reduced attention, as observed using the Bourdon cancellation test, was alleviated after therapy. The reduction in the 4% DI correlated significantly with the reduction in missing numbers in the Bourdon cancellation test. Complications associated with DA use were observed in 18% of the subjects, but no severe adverse effects were observed. Regarding compliance, 59% of the subjects used the device almost every day and 82% more than three days per week. We suggest that the short-term effects of DA therapy are clinically significant, both psychophysiologically and psychologically, and result from an altering of the abnormal craniofacial structure of OSAS patients. We anticipate long-term effectiveness of, and good patient compliance with this therapy, because there were no severe complications or discomfort. We conclude that long-term DA therapy is effective, acceptable and appropriate for OSAS patients.